

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

## PATENTSCHRIFT



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1  
Patentgesetz der DDR  
vom 27. 10. 1983  
in Übereinstimmung mit den entsprechenden  
Festlegungen im Einigungsvertrag

(11) DD 295 374 A5

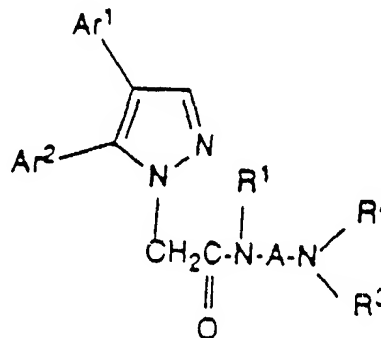
5(51) C 07 D 401/04  
C 07 D 401/14  
C 07 D 231/12

DEUTSCHES PATENTAMT

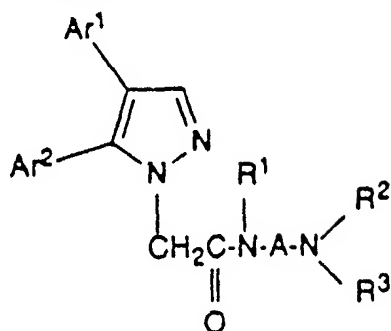
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 343 995 4	(22)	13. 09. 90	(44)	31. 10. 91
(71)	siehe (73)				
(72)	Bailey, Denis M.; D'Ambra, Thomas E.; Ezrin, Alan M., US				
(73)	STERLING DRUG INC., 90 Park Avenue, New York, 10016, US				
(74)	Hübner, Neumann, Radwer, Rechtsanwalt und Patentanwälte, Frankfurter Allee 286, O - 1130 Berlin, DE				
(54)	Neue N-[(Alkylamino)-alkyl]-4,5-diaryl-1H-pyrazol-1-acetamide und Verfahren zur Herstellung				

(55)  
N-[(Alkylamino)-alkyl]-4,5-diaryl-1H-pyrazol-1-acetamid;  
Verfahren; Herstellung; Herzrhythmusstörung;  
Behandlung; Säuger  
(57) Die Erfindung bezieht sich auf neue  
N-[(Alkylamino)-alkyl]-4,5-diaryl-1H-pyrazol-1-acetamide  
und Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen. Die  
Verbindungen und deren Säureadditionssalze haben die  
allgemeine Formel worin R<sup>1</sup> Wasserstoff oder Niederalkyl  
ist; R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff,  
Niederalkyl oder Hydroxy-Niederalkyl ist; oder R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup>  
zusammen eine nichtverzweigte oder verzweigte  
Alkylenkette mit 4 bis 6 C-Atomen bilden und A  
CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub> oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> ist, wobei n eine ganze Zahl von  
2 bis 8 ist; Ar<sup>1</sup> und Ar<sup>2</sup> unabhängig voneinander Pyridinyl,  
Phenyl oder Phenyl, substituiert durch Methoxy-,  
Hydroxygruppen oder Halogen sind und mindestens ein  
Radikal von Ar<sup>1</sup> und Ar<sup>2</sup> Pyridinyl ist. Die  
erfindungsgemäßen Verbindungen sind zur Behandlung  
von Herzrhythmusstörungen bei Säugern geeignet. Formel



Atty. Docket No. 3015/6/US  
Serial No. 10/021,780  
Anantanarayan et al.  
Reference 57 of 77

**Patentansprüche:****1. Verbindung der Formel**

oder deren Säureadditionssalz, worin -

R<sup>1</sup> Wasserstoff oder Niederalkyl ist;

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, Niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl; oder

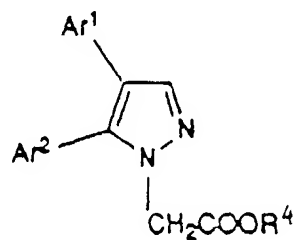
R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen eine unverzweigte oder verzweigte Alkylkette mit 4 bis 6 C-Atomen sind;

A CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub> oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> ist, worin n eine ganze Zahl von 2 bis 8 ist;

Ar<sup>1</sup> und Ar<sup>2</sup> unabhängig voneinander Pyridinyl, Phenyl oder Phenyl, substituiert durch Methoxy, Hydroxy oder Halogen sind und mindestens ein Radikal von Ar<sup>1</sup> und Ar<sup>2</sup> Pyridinyl ist.

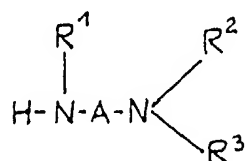
**2. Verbindung nach Anspruch 1, worin**

Ar<sup>1</sup> und Ar<sup>2</sup> unabhängig voneinander Pyridinyl oder Phenyl sind.

**3. Verbindung nach Anspruch 2, worin R<sup>1</sup> Wasserstoff ist.****4. Verbindung nach Anspruch 3, worin A (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> ist.****5. N,N-[3-(Diethylamino)propyl]-5-phenyl-4-(2-pyridinyl)-1 H-pyrazol-1-acetamid oder dessen Säureadditionssalz nach Anspruch 4.****6. N,N-[3-(Diethylamino)propyl]-4-phenyl-5-(3-pyridinyl)-1 H-pyrazol-1-acetamid oder dessen Säureadditionssalz nach Anspruch 4.****7. N-[3-(Diethylamino)propyl]-4-(2-pyridinyl)-5-(3-pyridinyl)-1 H-pyrazol-1-acetamid nach Anspruch 4.****8. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1, welches umfaßt die Reaktion einer Verbindung der Formel IV**

worin R<sup>4</sup> ein Niederalkyl oder Wasserstoff ist, mit

a) einer Verbindung der Formel V



um eine entsprechende Verbindung der Formel I herzustellen oder

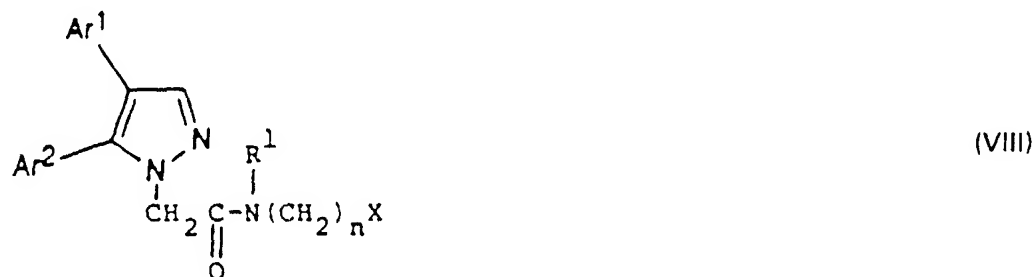
b) einer Verbindung der Formel VI



um eine entsprechende Verbindung der Formel VII



herzustellen und die zuletzt erhaltene Verbindung mit einem Stoff zur Reaktion gebracht wird, der die alkoholische Funktion in eine für die nucleophile Attacke geeignete Gruppe umwandeln kann, um eine Verbindung der Formel VIII



herzustellen und die zuletzt erhaltene Verbindung mit einer Verbindung der Formel IX

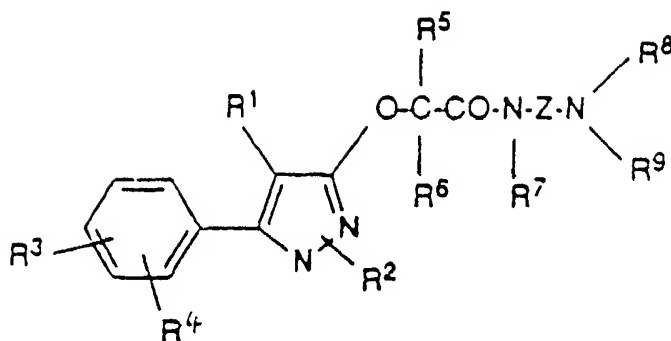


zur Reaktion gebracht, um die entsprechende Verbindung der Formel I herzustellen, in der A (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> ist und X eine nucleophil zu ersetzende Gruppe ist, und wenn R<sup>4</sup> Wasserstoff ist, die freie Säure vor der Reaktion mit einer Verbindung der Formel V oder VI aktiviert wird und, wenn gewünscht, eine erhaltene freie Base in ein Säureadditionssalz davon umgewandelt wird.

9. Zusammensetzung zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 in einer zur Behandlung der Herzrhythmusstörungen wirksamen Menge zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch verträglichen Trägern oder Verdünnungsmitteln.

Die Erfindung betrifft neue N-[(Alkylamino)-alkyl]-4,5-diaryl-1H-pyrazol-1-acetamide und Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen, die für die Behandlung von Herzrhythmusstörungen bei Säugetieren geeignet sind.

Die US-PS 4695566, erteilt an Heinemann et al., beschreibt als Antiarrhythmika 1H-pyrazol-3-yl (und 1H-pyrazol-5-yl)oxyacetamide der allgemeinen Formel



Insbesondere werden (1) N-[2-(Diethylamino)ethyl]-2-[(5-phenyl-1 H-pyrazol-3-yl)oxy]acetamid, Ausführungsbeispiel 5, und (2) N-[3-(Diethylamino)propyl]-2-[(5-phenyl-1 H-pyrazol-3-yl)oxy]acetamid, Beispiel 24, beschrieben.

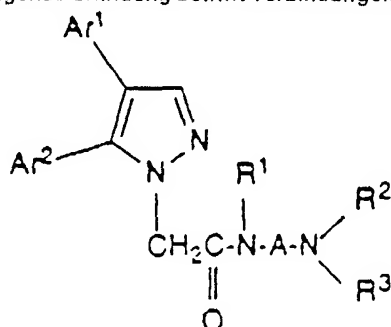
Die US-PS 4 182 895 von Baily beschreibt als Zwischenprodukt bei der Synthese von 1-Amino-Niederalkyl-3,4-diphenyl-1 H-pyrazolen ein „β-[-1-(3,4-Diphenyl-1 H-pyrazolyl)]-N,N-dimethylpropionamid“ in Spalte 8, Zeile 63 bis 64.

Die US-PS 4 072 498 von Moon und Kornis beschreibt N,N,α,α-Tetramethyl-3,4-diphenylpyrazol-1-acetamid (Beispiel 160), N,N,α-Trimethyl-5-(2-thienyl)pyrazol-1-acetamid (Beispiel 29) als Herbizide.

Ezrin et al. (FASEB Journal 2, A 1557 [1988]) beschreibt die antiarrhythmische Wirkung von N-[3-(Diethylamino)propyl]4,5-diphenyl-1 H-pyrazol-1-acetamidfumarat.

Die europäische Patentanmeldung 299407, veröffentlicht am 18. Januar 1989, beschreibt eine Reihe von 4,5-Diaryl-1 H-pyrazol-1 alkanamiden als Antiarrhythmika.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



(II)

oder Säureadditionssalze davon, in der R<sup>1</sup> Wasserstoff oder ein Niederalkyl ist, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, Hydroxy-, Niederalkylgruppen oder R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen eine nichtverzweigte oder verzweigte Alkylkette mit 4 bis 6 C-Atomen bilden, A = CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub> oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, wobei n eine ganze Zahl von 2 bis 8 ist. Ar<sup>1</sup> und Ar<sup>2</sup> sind unabhängig voneinander Pyridinyl, Phenyl oder Phenyl substituiert mit Methoxy-, Hydroxy- oder Halogengruppen und mindestens ein Radikal von Ar<sup>1</sup> und Ar<sup>2</sup> ist Pyridinyl.

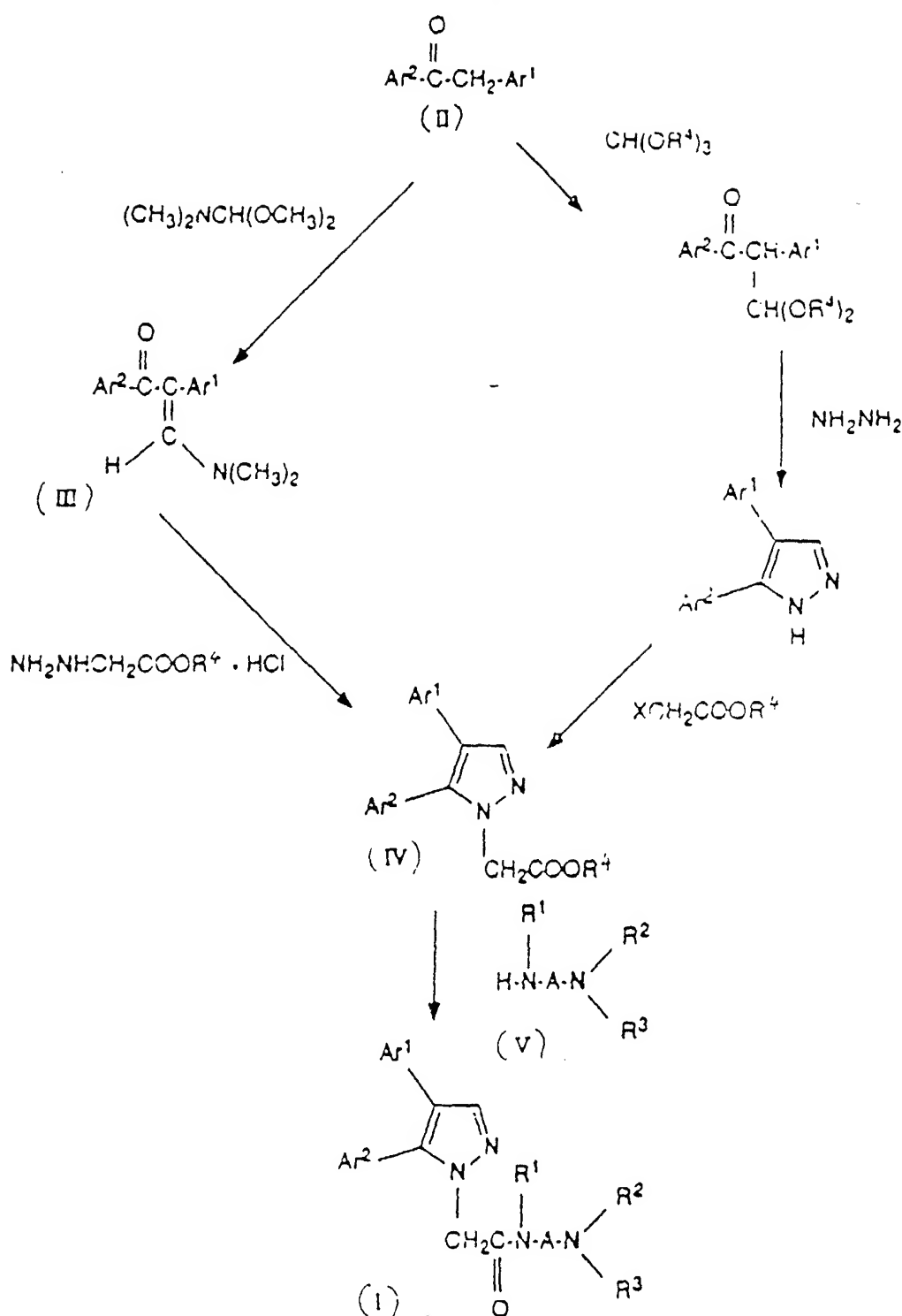
Das Niederalkyl, wie es hier verwendet wird, steht für lineare oder verzweigte Kohlenwasserstoffketten mit 4 oder weniger C-Atomen; Niederalkoxygruppen stehen für lineare oder verzweigte Alkyloxysubstituenten, die 4 oder weniger C-Atome enthalten; Halogen steht für Brom, Chlor oder Fluor.

Zusammensetzungen für die Behandlung von Herzrhythmusstörungen umfassen Verbindungen der Formel I erforderlichenfalls zusammen mit pharmazeutisch zulässigen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln. Man kann Herzrhythmusstörungen bei einem Säuger durch Verabreichen einer antiarrhythmisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I behandeln.

Verfahren für die Herstellung einer Verbindung der Formel I umfassen die Reaktion eines Pyrazol-1-acetats oder von Pyrazol-1-Essigsäure mit einem Amin.

Die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen wird anhand des Schemas A erläutert, in der R<sup>4</sup> ein Niederalkyl oder Wasserstoff ist.

## SCHEMA A



Ein geeignet substituiertes Diarylethanon (II) wird mit einem Überschuß, vorzugsweise 10%igem Überschuß, an Dimethylformamidmethylacetal in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise Methyl-*t*-butylether bei 20°C bis 100°C, vorzugsweise 53 bis 56°C, zur Reaktion gebracht. Das Diarylethanon kann nach einem Verfahren von Nahn und Weinreb (Tet. Lett. 1981, 3815-3818) aus der geeigneten Säure und dem geeigneten Hetarylolithium oder Hetarylmethylolithium über das N-Methoxy-N-methylamid der genannten Säure synthetisiert werden.

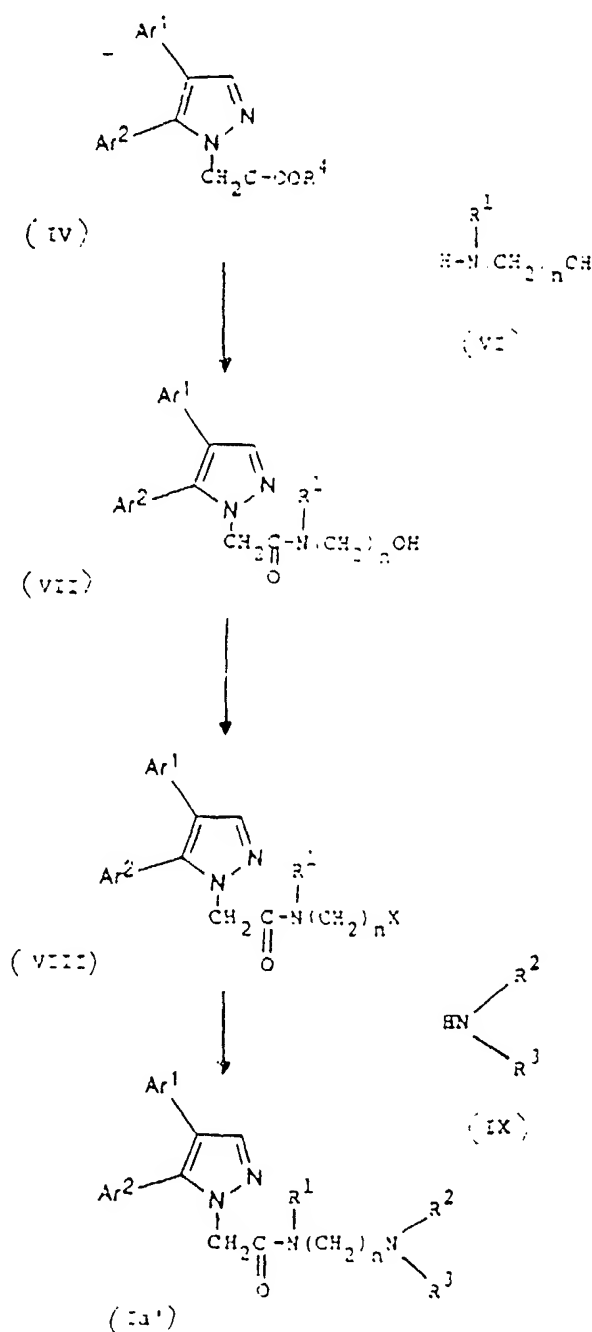
Das β-Ketoenamin (III), das aus der Reaktion des Diarylethanon und DMF-Acetal hervorgeht, wird mit dem Salz eines Niederalkylhydrazinacetats, vorzugsweise Ethylhydrazinacetathydrochlorid in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Ethanol, bei 20°C bis 100°C, vorzugsweise 40°C bis 50°C, zur Reaktion gebracht.

Nach einer anderen Möglichkeit wird in den Fällen, in denen das Diarylethanon hauptsächlich als dessen Enoltautomer in Erscheinung tritt, das Diarylethanon mit einem Orthoformatester und einer Lewisäure, vorzugsweise Ethylorthoformat und Bortrifluoridetherat, in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise Methylchlorid, bei  $-78^{\circ}\text{C}$  bis  $0^{\circ}\text{C}$  zur Reaktion gebracht, so daß ein 3,3-Dialkoxy-1-propanon entsteht. Das Propanon wird mit Hydrazin bei  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $100^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei ca.  $78^{\circ}\text{C}$ , in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Ethanol, zur Reaktion gebracht, so daß ein 3,4-(4,5-Diaryl-1H-pyrazol) entsteht. Das Pyrazol wird durch Alkylierung mit einem  $\alpha$ -Halogenacetatester ( $\text{X} = \text{Cl}$  oder  $\text{Br}$ ), vorzugsweise Ethylchloracetat unter Verwendung einer Base, vorzugsweise Natriumhydrid, in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise DMF bei  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $100^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei Zimmertemperatur in Pyrazol-1-acetat umgewandelt.

Der Niederalkylester, vorzugsweise ein Methyl- oder Ethylester, einer entsprechend substituierten 4,5-Diarylpyrazol-1-alkansäure (V), wird mit einem Überschuß an einem primären oder sekundären Amin der Formel V bei  $20^{\circ}\text{C}$  bis  $150^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei  $90^{\circ}\text{C}$  bis  $100^{\circ}\text{C}$ , zur Reaktion gebracht. Wenn das Amin wertvoll ist, wird der Ester IV vorzugsweise mit ca. einem Äquivalent des Amin V in Gegenwart eines tertiärenamins, vorzugsweise Diisopropylethylamin, gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel zur Reaktion gebracht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aber auch nach einer anderen Möglichkeit, wie in Schema B dargestellt, synthetisiert werden, wobei  $\text{A} = (\text{CH}_2)_n$  ist.

### Schema B



Ein Niederalkylester, vorzugsweise eine Methyl- oder Ethylester einer entsprechend substituierten 4,5-Diaryl-1 H-pyrazol-1-alkansäure (IV), wird mit einem Überschuß eines primären oder sekundären  $\omega$ -Aminoalkanols (VI), gegebenenfalls in Gegenwart einer externen Base bei 20°C bis 150°C, vorzugsweise bei 50°C bis 100°C zur Reaktion gebracht, so daß ein N[- $\omega$ -Hydroxyalkyl]pyrazol-1-alkanamid der Formel VII entsteht. Das Hydroxyalkylalkanamid (VII) wird vorzugsweise durch Sulfonylierung, vorzugsweise mit Methansulfonylchlorid, in Gegenwart einer Base/eines Lösungsmittels wie Pyridin bei -20°C bis 20°C, vorzugsweise bei 0°C, aktiviert, so daß ein Alkylalkanamid der Formel VIII entsteht, in der X eine Gruppe ist, wie Toluolsulfonat oder Methansulfonat, d. h.  $\text{OSO}_2\text{R}_9$ , wobei  $\text{R}_9$  Alkyl oder Aryl, z. B. Toluyl oder Methyl ist, die der nucleophilen Substitution unterzogen wird. Alternativ dazu wird das Hydroxyalkyl-alkanamid (VII) in das entsprechende Halogenid (VIII, X = Cl, Br oder J) durch Phosphortrihalogenid, Phosphorpentahalogenid, Thionylhalogenid oder Tetrahalogenidmethan mit Trialkylphosphin umgewandelt. Die X-Gruppe wird dann durch Reaktion mit einem entsprechenden primären oder sekundären Amin (IX) bei 20°C bis 100°C in Gegenwart oder bei Abwesenheit eines Lösungsmittels substituiert.

Nach einer anderen Möglichkeit können die erfindungsgemäßen Verbindungen aus freien Säuren synthetisiert werden, die durch Hydrolyse der entsprechenden Ester gewonnen werden können.

So wird eine entsprechend substituierte 4,5-Diphenyl-1 H-pyrazol-1-essigsäure (IV, in der  $\text{R}^4$  Wasserstoff ist) durch die einschlägig bekannten Verfahren aktiviert, beispielsweise durch Reaktion mit einem Säurechlorid, wodurch ein Anhydridgemisch entsteht, durch Reaktion mit einem Carbodiimid, wodurch ein O-Acylisoharnstoff entsteht oder durch Reaktion mit Carbodiimidazol, wodurch Imidazolid entsteht. Die aktivierte Säure in einem inerten Lösungsmittel wird dann bei -20°C bis 75°C mit einer stöchiometrischen Menge oder einem geringen Überschuß an einem primären oder sekundären Amin der Formel V oder  $\omega$ -Aminoalkanol der Formel VI kombiniert.

Die Verbindungen der Formel I sind sowohl in Form der freien Basenform als auch in Form der Säureadditionssalze nützlich, wobei beide Formen im Rahmen der vorliegenden Erfindung liegen. Die Säureadditionssalze lassen sich in einigen Fällen besser handhaben und in der Praxis läuft die Anwendung der Salzform quasi auf die Anwendung der basischen Form hinaus. Die Säuren, die für die Gewinnung der Säureadditionssalze verwendet werden können, umfassen vorzugsweise solche Säuren, die in Verbindung mit der freien Base medizinisch zulässige Salze erzeugen, d. h. Salze, deren Anionen in medizinischen Dosen für den tierischen Organismus relativ harmlos sind, so daß die in der freien Base enthaltenen nützlichen Eigenschaften nicht durch die den Anionen zugeschriebenen Nebenwirkungen aufgehoben werden. Bei der praktischen Umsetzung der vorliegenden Erfindung ist die Herstellung der Hydrochlorid-, Fumarat-, Toluolsulfonat-, Methansulfonat- oder Maleatsalze zweckmäßig.

Andere medizinisch zulässige Salze im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind solche, die aus anderen Mineralsäuren oder organischen Säuren abgeleitet sind. Die Säureadditionssalze der basischen Verbindungen werden durch Auflösung der freien Base in einer wäßrigen Alkohollösung, die die geeignete Säure enthält, und Isolierung des Salzes durch Verdampfen der Lösung oder durch Reaktion der freien Base und einer Säure in einem organischen Lösungsmittel hergestellt, wobei in diesem Falle das Salz direkt abgeschieden, mit einem zweiten organischen Lösungsmittel ausgefällt oder durch Eindicken der Lösung gewonnen werden kann. Obgleich die medizinisch zulässigen Salze der basischen Verbindungen bevorzugt werden, liegen alle Säureadditionssalze, sowie Solvate, z. B. Hydrate, der gebildeten Verbindungen im Rahmen der vorliegenden Erfindung. Alle Säureadditionssalze sind als Quellen der freien Baseform geeignet, selbst wenn das betreffende Salz an sich nur als Zwischenprodukt, beispielsweise, wenn das betreffende Salz nur für Reinigungs- oder Nachweiszwecke benötigt oder wenn es als Zwischenprodukt bei der Herstellung eines medizinisch zulässigen Salzes durch Ionenaustauschverfahren verwendet wird. Die Strukturen der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden durch Synthese, durch Elementaranalyse und durch Infrarot-, Ultraviolett- und NMR-Spektroskopie festgestellt. Der Verlauf der Reaktionen und die Identität und die Homogenität der Produkte wurden durch die Dünnschichtchromatographie (DC) oder die Gasflüssigkeitschromatographie (GLC) beurteilt. Die Ausgangsstoffe sind entweder handelsübliche Stoffe oder solche, die nach den bekannten einschlägigen Verfahren hergestellt werden können.

In den folgenden Ausführungsbeispielen sind die Schmelzpunkte in °C angeführt und nicht korrigiert. Die Abkürzung THF steht für Tetrahydrofuran, DMF – für N,N-Dimethylformamid und Ac – für Acetylrest  $\text{CH}_3\text{CO}$ .

#### Allgemeines Verfahren 1

##### N-Methoxy-N-methylamide

Zu der Lösung von einem Äquivalent des geeigneten Säurechlorids in Methylenchlorid wurden 1,2 Äquivalente festen Methoxymethylaminhydrochlorids hinzugegeben. 2,5 Äquivalente Triethylamin wurden bei ca. 0°C zugegeben und die Reaktion bei Zimmertemperatur 48 h lang gerührt. Das Triethylaminhydrochlorid wurde abfiltriert, die Methylenchloridlösung mit Wasser gespült, getrocknet und abgestrippt, was das Amin als ein Öl ergab.

Nach diesem Verfahren sind (1) N-Methoxy-N-methyl-3-pyridincarboxamid, (2) N-Methoxy-N-methylbenzenacetamid, (3) N-Methoxy-N-methylbenzamid und (4) N-Methoxy-N-methyl-2-pyridincarboxamid hergestellt worden.

#### Allgemeines Verfahren 2

##### Desoxybenzolanaloge

Eine Lösung aus 1,2 Äquivalenten des geeigneten Picolins oder Brompyridins in Ether wurde bei -78°C in Gegenwart von Stickstoff mit 1 Äquivalent N-Butyllithium in Hexan behandelt und dann 1 h lang ohne Abkühlung gerührt, um das Anion zu erzeugen. Das Reaktionsprodukt wurde erneut auf -78°C abgekühlt und eine Etherlösung, die 1 Äquivalent des geeigneten N-Methoxy-N-methylamids aus dem Verfahren 1 enthielt, tropfenweise hinzugegeben. Nachdem die Zugabe abgeschlossen war, wurde das Reaktionsprodukt stehen gelassen, bis es Zimmertemperatur erreichte und 3 h lang gerührt. Überschüssiges Butyllithium wurde mit Isopropylalkohol gelöscht, Wasser bei Zimmertemperatur hinzugegeben und der Ether abgetrieben. Das Produkt wurde mit überschüssiger 0,25 M NaOH behandelt, in Methylenchlorid ausgelaugt und abgestrippt.

Nach diesem Verfahren sind (1) 1,2-bis(2-Pyridinyl)ethanon, (2) 1-(3-Pyridinyl)-2-(2-pyridinyl)ethanon, (3) 2-Phenyl-1-(3-pyridinyl)ethanon, (4) 1-Phenyl-2-(2-pyridinyl)ethanon hergestellt worden.

**Beispiel 1****Ethyl-5-phenyl-4-(2-pyridinyl)-1-H-pyrazol-1-acetat**

Eine Lösung von 26 g (0,132 Mol) 1-Phenyl-2-(2-pyridinyl)ethanon und 19,3 ml (0,145 Mol) Dimethylformamid/dimethylacetal in 100 ml Methyl-t-butylether wurde 4 h lang am Rückflußkühler gekocht. Da die LC auf Kiesel säuregel mit 10%igem Isopropylamin in Ethylacetat einen geringen Reaktionserfolg nachwies, wurden weitere 20 ml DMF-Dimethylacetal zugegeben und die Lösung weitere 6 h am Rückflußkühler gekocht. Das Lösungsmittel wurde abgetrieben und das resultierende ölige Roh- $\beta$ -Ketoenamin wurde in 400 ml Ethanol aufgelöst. Die Ethanollösung wurde auf 40°C mit 22 g (0,143 Mol) Ethylhydrazinacetathydrochlorid ca. 1,5 h lang erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abgetrieben, und das unreine Produkt wurde in einer kleinen Menge Methylendichlorid aufgelöst und in eine Kolonne von 850 g Kiesel säuregel gegeben. Die Kolonne wurde mit 2:1 Hexan zu Ethylacetat ausgespült, so daß 25 g eines gelben Feststoffes anfielen, Schmelzpunkt 98°C bis 100°C nach Verdampfung des Lösungsmittels.

**Beispiel 2****Ethyl-4-phenyl-5-(3-pyridinyl)-1-H-pyrazol-1-acetat**

Nach einem Verfahren, das praktisch mit dem von Beispiel 1 vergleichbar ist, wurden 23 g Ethyl-4-phenyl-5-(3-pyridinyl)-1-H-pyrazol-1-acetat, Schmelzpunkt 90°C bis 91°C aus Cyclohexan, aus 29 g (0,147 Mol) 2-Phenyl-1-(3-pyridinyl)ethanon, 21,5 ml (0,162 Mol) DMF-Dimethylacetal und 20,6 g (0,133 Mol) Ethylhydrazinacetathydrochlorid gewonnen.

**Beispiel 3****Ethyl-4-(2-pyridinyl)-5-(3-pyridinyl)-1-H-pyrazol-1-acetat**

Nach einem Verfahren, das praktisch mit dem von Beispiel 1 vergleichbar ist, wurden 9 g Ethyl-4-(2-pyridinyl)-5-(3-pyridinyl)-1-H-pyrazol-1-acetat, Schmelzpunkt 43 bis 46°C, aus 11,0 g (0,055 Mol) 1-(3-Pyridinyl)-2-(2-pyridinyl)ethanon, 8,1 ml (0,061 Mol) DMF-Dimethylacetal und 9,8 g (0,064 Mol) Ethylhydrazinacetathydrochlorid gewonnen. Die chromatographische Reinigung erfolgte unter Verwendung von Hexan-Aceton im Verhältnis 3:1 anstelle Hexan-Ethylacetat im Verhältnis 2:1 von Beispiel 1.

**Beispiel 4****Ethyl-4,5-bis(2-pyridinyl)-1-H-pyrazol-1-acetat**

Eine Lösung aus 15 ml (0,089 Mol) Triethylorthoformat in 100 ml Methylenchlorid wurde in Gegenwart von Stickstoff bei -78°C gerührt und 13,2 ml (0,108 Mol) Bortrifluoridetherat hinzugegeben. Die Lösung wurde bis auf 0°C erwärmt, erneut auf -78°C abgekühlt und eine Lösung aus 8,0 g (0,04 Mol) 1,2-bis(2-Pyridinyl)ethanon in 75 ml Methylenchlorid hinzugegeben, nach 30 Minuten wurden 22 ml (0,132 Mol) Diisopropylethylamin in 30 ml Methylenchlorid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 45 Minuten bei -78°C gerührt, in 400 ml Wasser, das 10 g NaHCO<sub>3</sub> enthielt, gegossen und 20 Minuten lang gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die Methylenchloridschicht über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und abgestrippt, was ca. 17 g eine rohen 3,3-Diethoxy-1,2-bis(2-pyridinyl)-1-propanon ergab.

Das Propanon wurde in 1 l Ethanol gelöst, 5,8 ml (0,12 Mol) Hydrazinhydrat zugegeben und das Gemisch bei Rückflußtemperatur 1 h lang erhitzt. Das Ethanol wurde unter Vakuum abgetrieben und der Rest durch 600 g Kiesel säuregel durchgesetzt und mit 1:1 - Hexan:Aceton herausgespült, so daß ca. 4 g 4,5-bis(2-Pyridinyl)-1-H-pyrazol als ein leichter Gerbstoff nach dem Entfernen des Lösungsmittels anfiel.

Die 4 g Pyrazol wurden in eine Suspension aus 0,52 g (21,6 mMol) Natriumhydrid (0,86 g einer 60%igen Dispersion in Öl) in 50 ml DMF gegeben. Das Gemisch wurde 15 Minuten lang gerührt und 2,3 ml (21,6 mMol) Ethylchloracetat zugegeben. Nach 30 Minuten wurde vorsichtig Wasser zugegeben, um überschüssiges Natriumhydrid zu beseitigen. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, der Rest zwischen Ethylacetat und Wasser aufgeteilt und die organische Schicht getrocknet und abgestrippt. Es verblieb ein gelbes Öl. Das Öl wurde in Aceton-Hexan im Verhältnis 1:1 aufgelöst und durch Kiesel säuregel filtriert, so daß 4 g Ethyl-4,5-bis(2-pyridinyl)-1-H-pyrazol-1-acetat als ein Öl anfielen, das ca. 5 % einer Beimengung enthielt.

**Beispiel 5****N-[3-(Diethylamino)propyl]-5-phenyl-4-(2-pyridinyl)-1-H-pyrazol-1-acetamid**

Eine Lösung aus 10 g (0,032 Mol) Ethyl-5-phenyl-4-(2-pyridinyl)-pyrazol-1-acetat von Beispiel 1 in 15 ml (0,095 Mol) 3-(Diethylamino)propanamin wurden drei h lang bei 100°C erhitzt. Das überschüssige Amin wurde unter Vakuum abgestrippt und der Rest zwischen Wasser und Ether verteilt. Die Etherlösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, abgestrippt und durch 350 g Kiesel säuregel in einer geringen Menge Methylenchlorid durchgesetzt. Die Kolonne wurde mit 20:1-Aceton-Triethylamin ausgespült, und es wurde ein leichtes gelbes Öl gewonnen, das nach Pulverisieren mit Cyclohexan zu 5,4 g kristallisierte, Schmelzpunkt 82°C bis 83°C.

**Beispiel 6****N-[3-(Diethylamino)propyl]-4-phenyl-5-(3-pyridinyl)-1-H-pyrazol-1-acetamidhemihydrat**

Nach einem Verfahren, das praktisch mit dem von Beispiel 5 vergleichbar ist, wurden 6,7 g N-[3-(Diethylamino)propyl]-4-phenyl-5-(3-pyridinyl)-1-H-pyrazol-1-acetamidhemihydrat, Schmelzpunkt 61°C bis 62°C, aus 10 g (0,032 Mol) Ethyl-4-phenyl-5-(3-pyridinyl)-1-H-pyrazol-1-acetat von Beispiel 2 und 15 ml (0,096 Mol) 3-(Diethylamino)propanamin gewonnen.

**Beispiel 7****N-[3-(Diethylamino)propyl]-4-(2-pyridinyl)-5-(3-pyridinyl)-1-H-pyrazol-1-acetamidhydrochlorid**

Nach einem Verfahren, das praktisch mit dem von Beispiel 5 vergleichbar ist, wurden 2,9 g N-[3-(Diethylamino)propyl]-4-(2-pyridinyl)-5-(3-pyridinyl)-1-H-pyrazol-1-acetamidhydrochlorid aus 2 g (6,5 mMol) Ethyl-4-(2-pyridinyl)-5-(3-pyridinyl)-1-H-pyrazol-1-acetat von Beispiel 3 und 3,1 ml (19,5 mMol) 3-(Diethylamino)propanamin gewonnen. Die freie Base wurde in das Dihydrochlorid durch Auflösung in Ethanol, Hinzugabe der überschüssigen HCl in Ether und Rekristallisierung des resultierenden Feststoffes aus Ethanol-Ether umgewandelt, so daß 2,6 g des Produkts anfielen, Schmelzpunkt 149 bis 150°C.



**Beispiel 8****N-[3-(Diethylamino)propyl]-4,5-bis(2-pyridinyl)-1H-pyrazol-1-acetamid**

Nach einem Verfahren, das praktisch mit dem von Beispiel 5 vergleichbar ist, kann N-[3-(Diethylamino)propyl]-4,5-bis(2-pyridinyl)-1H-pyrazol-1-acetamid aus Ethyl-bis(2-pyridinyl)-1H-pyrazol-1-acetat von Beispiel 4 und 3-(Diethylamino)propanamin synthetisiert werden.

**Beispiel 9****N-[3-(Diethylamino)propyl]-5-(3-methoxyphenyl)-N-methyl-4-(4-pyridinyl)-1-acetamid**

Nach einem Verfahren, das praktisch mit dem von Beispiel 5 vergleichbar ist, kann N-[3-(Diethylamino)propyl]-5-(3-methoxyphenyl)-N-methyl-4-(4-pyridinyl)-1H-pyrazol-1-acetamid aus Ethyl-5-(3-methoxyphenyl)-4-(4-pyridinyl)-1H-pyrazol-1-acetat und N-Methyl-N',N'-Diethyl-1,3-propandiamin synthetisiert werden. Es wird davon ausgegangen, daß der gewünschte Ester aus 4-Picolin und m-Anisoylchlorid nach den allgemeinen Verfahren 1 und 2 synthetisiert werden kann, gefolgt von einem Verfahren, das mit dem des Beispiels 1 vergleichbar ist.

**Beispiel 10****N-[3-(Diethylamino)-2-hydroxypropyl]-4-(4-fluorphenyl)-5-(4-pyridinyl)-1H-pyrazol-1-acetamid**

Nach einem Verfahren, das praktisch mit dem von Beispiel 5 vergleichbar ist, kann N-[3-(Diethylamino)-2-hydroxypropyl]-4-(4-fluorphenyl)-5-(4-pyridinyl)-1H-pyrazol-1-acetamid aus Ethyl-4-(4-Fluorphenyl)-5-(4-pyridinyl)-1H-pyrazol-1-acetat und 1-Amino-3-(Diethylamino)-2-propanol synthetisiert werden kann. Es wird davon ausgegangen, daß der gewünschte Ester aus 1-(4-Pyridinyl)-2-(4-fluorphenyl)ethanon (Lantos et al. J. Org. chem. 53 4223-4227 (1988)) nach einem Verfahren synthetisiert werden kann, das mit dem von Beispiel 1 oder Beispiel 4 vergleichbar ist.

Anderer Ausführungen der Erfindung können aus den geeigneten 4,5-Diaryl-1H-pyrazol-1-acetaten synthetisiert werden. Die Ausgangsstoffe für die erfindungsgemäßen Verbindungen mit variierenden R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> sind in der gleichzeitig schwebenden US-Anmeldung DN 7398 C von Denis Bailey beschrieben, auf die hier Bezug genommen wird.

Die antiarrhythmische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde nach der folgenden Verfahrensweise demonstriert.

Duncan Hartley; Meerschweinchen (600 bis 900 g) beiderlei Geschlechts wurden mit Urethan (1,4 g/kg, i. p.) anästhesiert und nach Bedarf ergänzt. Ein Venenkatheter für die Verabreichung des Arzneimittels wurde durch das Einführen von Mikroschläuchen in die vena jugularis hergestellt. Die Induktion der Arrhythmien durch Aconitinhydrochlorid (34 g/kg) wurde bei Versuchsmerschweinchen, denen 10 Minuten vor der Aconitgabe 1 cm<sup>3</sup> physiologische Kochsalzlösung intravenös injiziert wurde, ausgewertet.

Die zu testenden Verbindungen sind 10 Minuten vor der Aconitgabe bei einer Anfangsurosis von 30 mg/kg intravenös verabreicht worden. Diese Dosis wurde bei den folgenden Versuchstieren reduziert, wenn starke Herzrhythmusstörungen länger als 2 Minuten nach der Injektion beim ersten Versuchstier anhielten. Sämtliche Antiarrhythmica wurden bei der maximal zulässigen Dosis (die durch das Fehlen der Arrhythmien im EKG vor der Aconitgabe bestimmt wurde) getestet. Die Verbindungen wurden in physiologischer Kochsalzlösung als 1 cm<sup>3</sup> Bolus-Injektionen (n = 5 bis 9) verabreicht. Es wurden die Zeitintervalle zwischen der Aconitin-Injektion und dem Auftreten der Arrhythmien bestimmt. Speziell wurde die Zeit bis zum Einsetzen (i) der ersten vorzeitigen ventrikulären Kontraktion (PVC); (ii) der ersten anhaltenden Folge von ventrikulärer Tachykardie, die aus 10 oder mehr ventrikulären Schlägen (VTACH) bestanden; und (iii) die Zeit bis zum Einsetzen von ventrikulärer Fibrillation (VFIB) über mehr als 15 Sekunden bestimmt. Die durchschnittliche Zeit und der Standardfehler vom Mittelwert bis zum Einsetzen dieser Arrhythmien wurden für jede Versuchsgruppe ermittelt und mit den Parallelversuchen durch Anwendung einer irreversiblen Varianzanalyse verglichen. Die Wirksamkeit wurde als eine statistisch signifikante Verzögerung des Einsetzens der PVC-, VTACH- und VFIB-Zeitabläufe errechnet und mit den Kontrollversuchswerten verglichen. Die folgende Tabelle faßt die aus der Erprobung der repräsentativen erfindungsgemäßen Verbindungen gewonnenen Ergebnisse zusammen.

Beispiel Nr.	Minuten bis zum Einsetzen d.		
	PVC	VTACH	VFIB
Versuch	1,0-1,2	1,0-2,0	4,0-6,0
5	18,9	23,2	44,9
6	7,6	16,2	19,9
7	10,2	60,0	60,0

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können durch herkömmliche pharmazeutische Verfahren für die Anwendung hergestellt werden: d. h. durch Auflösen oder Suspension dieser Verbindungen oder ihrer pharmazeutisch zulässigen Salze in einer pharmazeutisch zulässigen Trägersubstanz, z. B. Wasser, wäßrigen Alkohol, Glycol, Ollösung oder Öl-Wasser-Emulsion, zur parenteralen oder oralen Verabreichung; oder durch deren Verarbeitung in einer Grunddosierungsform als Kapseln oder Tabletten zur oralen Verabreichung entweder allein oder in Verbindung mit herkömmlichen Adjuvantien oder Bindemitteln, z. B. Calciumcarbonat, Stärke, Lactose, Talcum, Magnesiumstearat, Gummi arabicum etc.

Der prozentuale Anteil des Wirkstoffs in der Zusammensetzung und die Methodik für die Behandlung oder Verhütung der Arrhythmien können so variiert werden, daß eine günstige Dosierung erreicht wird. Die einem speziellen Patienten zu verabreichende Dosis kann in Abhängigkeit vom Urteil des Klinikern unter Zugrundelegung folgender Kriterien variiert werden: Verabreichungsweg, Behandlungsdauer, Größe und Kondition des Patienten, der Stärke des Wirkstoffs und der Reaktion des Patienten darauf.

Eine wirksame Dosis des Wirkstoffs kann somit vom Kliniker unter Berücksichtigung aller Kriterien nach bester Fachkompetenz im Interesse des Patienten bestimmt werden.